



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Etablierung eines orthotopen in vivo Modells für das
Urothelkarzinom der Harnblase und Effekte einer Oligonukleotid-
Zytostatikum-Kombination auf das Tumorwachstum**

Autor: Melanie Wenzel
Institut / Klinik: Urologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. S. Michel

Nach einer primär operativen Therapie ist das Urothelkarzinom der Harnblase trotz einer adjuvanten intravesikalen Immun- oder Chemotherapie mit einer hohen Rezidivrate behaftet. Neue effizientere Methoden und Chemotherapeutika für die Instillationstherapie sind dringend notwendig, um die hohe Rezidivrate und das Risiko einer Progression zu senken. Präklinische Modelle sind für die Evaluierung potenzieller neuer Therapieoptionen bei der Optimierung einer Chemotherapie unumgänglich. Wir etablierten ein neues orthotopes Tiermodell für das humane Urothelkarzinom der Harnblase zur standardisierten experimentellen Untersuchung neuer Substanzen für die intravesikale Therapie. Es wurden lokalisierte Urothelkarzinome induziert, wobei zwei Drittel der Tiere nach einmaliger Induktion Tumoren entwickelten. Erstmals ermöglichte unser Modell durch den Gebrauch eines Mini-Endoskopes die regelmäßige Durchführung von Kontrollzystoskopen in vivo, vergleichbar mit der klinischen Routine bei Patienten. Die optischen Eigenschaften des verwendeten Instruments erlaubten eine sichere und reproduzierbare Identifizierung von Urothelkarzinomen im Frühstadium, woraus sich eine hohe Sensitivität der Methodik ableiten lässt. Die Untersuchungen wurden von den Versuchstieren gut toleriert und verursachten keine relevanten Läsionen im unteren Harntrakt. Mit Hilfe dieses neu entwickelten Modells konnte erstmals eine intravesikale Kombinationstherapie aus Paclitaxel und bcl-xL Antisense Oligonukleotiden getestet werden. Intravesikal appliziertes Paclitaxel zeigte eine signifikante antitumorale Wirkung auf orthotope humane Urothelkarzinome. Es wurden in Einzelfällen komplette Tumorremissionen innerhalb der Harnblase beobachtet. Unsere Ergebnisse weisen auf eine hocheffektive Chemoresektion durch Paclitaxel hin. Bei Versuchstieren, die mit einer Kombination aus Paclitaxel und bcl-xL Antisense Oligonukleotiden therapiert wurden, konnte ebenfalls eine Tumorreduktion beobachtet werden. Diese unterschied sich nicht statistisch signifikant von den Effekten einer alleinigen Therapie mit Paclitaxel. Die Optimierung der urothelialen Penetration, Transfektion und intrazellulären Wirksamkeit von bcl-xL Antisense Oligonukleotiden und mögliches *multitargeting* sollte bei zukünftigen in vivo Untersuchungen berücksichtigt werden, um das Potenzial dieser Substanzgruppe für einen klinischen Einsatz differenzierter beurteilen zu können.